

**OPTIMASI KOMBINASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA
SEBAGAI MATRIKS DAN AVICEL PH 101 SEBAGAI *FILLER*
UNTUK FORMULA TABLET KAPTOPRIL LEPAS LAMBAT
SISTEM *FLOATING***

NASKAH PUBLIKASI



Oleh:

**HADI CAHYO
K 100 080 103**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2012**

PENGESAHAN NASKAH PUBLIKASI

Berjudul :

**OPTIMASI KOMBINASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA
SEBAGAI MATRIKS DAN AVICEL PH 101 SEBAGAI *FILLER*
UNTUK FORMULA TABLET KAPTOPRIL LEPAS LAMBAT
SISTEM *FLOATING***

Oleh :


**HADI CAHYO
K100080103**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada tanggal : 12 Juli 2012

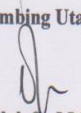
Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Dekan,


Dr. Muhammad Da'i, M.Si., Apt.

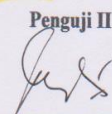
Penguji I


Drs. Mufrod, M.Sc., Apt.

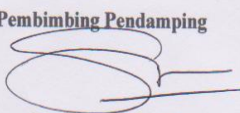
Pembimbing Utama


T.N. Saifullah S., M.Si., Apt.


Penguji II


Dedi Hanwar, M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping


Suprpto, S.Si., Apt.

Mahasiswa


Hadi Cahyo

OPTIMASI KOMBINASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA SEBAGAI MATRIKS DAN AVICEL PH 101 SEBAGAI *FILLER* UNTUK FORMULA TABLET KAPTOPRIL LEPAS LAMBAT SISTEM *FLOATING*

COMBINATION OPTIMIZATION OF HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE AS MATRIX AND AVICEL PH 101 AS FILLER FOR SUSTAINED RELEASE CAPTOPRIL TABLET FORMULA WITH FLOATING SYSTEM

Hadi Cahyo^{*)}, T.N. Saifullah S.^{)}, Suprpto^{*)}**

^{*)} Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl. A. Yani Tromol Pos 1
Pabelan Kartasura Surakarta 57102, email: hadicahyo17@yahoo.com

^{**)} Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara Yogyakarta 55551

ABSTRAK

Kaptopril adalah golongan ACE inhibitor yang digunakan untuk pengobatan hipertensi. Durasi aksi dosis tunggal kaptopril 6-8 jam, stabil pada pH asam dan terdegradasi pada pH tinggi. Sediaan lepas lambat yang bisa tinggal lama di lambung sangat penting untuk obat yang beraksi di lambung. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi HPMC sebagai matriks dan Avicel PH 101 sebagai pengisi terhadap sifat alir granul, sifat fisik dan profil disolusi tablet mengapung kaptopril, serta untuk menentukan formula optimum.

Pembuatan tablet dilakukan dengan metode granulasi basah. Perbandingan HPMC 60SH50 dan Avicel PH 101 untuk FI (0% : 100%), FII (33% : 67%), FIII (67% : 33%), dan FIV (100% : 0%). Uji yang dilakukan: sudut diam granul, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, sifat mengapung, penetapan kadar dan disolusi. Hasilnya dianalisis dengan program *Design Expert 8.0* model *Simplex Lattice Design*.

Hasil penelitian menunjukkan semakin banyak Avicel PH 101 menurunkan sudut diam, keseragaman bobot, kerapuhan, menaikkan *floating lag time* dan kekerasan tablet. Semakin banyak kandungan HPMC menurunkan kecepatan disolusi. Kinetika pelepasan tablet kaptopril lepas lambat *floating* mengikuti kinetika orde nol, dengan mekanisme difusi lebih dominan dibanding erosi. Perbandingan HPMC 100% : 0% Avicel PH 101 merupakan proporsi formula yang optimum.

Kata kunci: Kaptopril, HPMC 60SH50, Avicel PH 101, tablet, mengapung

ABSTRACT

Captopril is one of the ACE inhibitor that is used for the treatment of hypertension. Duration of action of a captopril in single dose is 6-8 hours, stable at acid pH and degraded at high pH. Sustained release dosage forms that are able to stay long in the gastric are very important for drugs that act there. The present study concerns to determine the effect of the combination of HPMC as matrix and Avicel PH 101 as filler of granular flow properties, physical properties and dissolution profiles of captopril floating tablets, as well as to determine the optimum formula.

Tablets were made by wet granulation method. Comparison 60SH50 HPMC and Avicel PH 101 for FI (0%: 100%), FII (33%: 67%), FIII (67%: 33%), and FIV (100%: 0%). These test were performed: angle of repose, uniformity of weight, hardness, friability, disintegration time, floating properties, drug content and dissolution. The results were analyzed based on Design Expert 8.0 program with Simplex Lattice Design model.

The results showed that more content of Avicel PH 101 decrease angle of repose, uniformity of weight, friability, increase floating lag time and tablet hardness. More content of HPMC decrease the rate of dissolution. The release profile of captopril floating tablet following zero order kinetics, the diffusion mechanism is more dominant than erosion. Combination of HPMC 100%: 0% Avicel PH 101 is the optimum formula proportion.

Key words: Captopril, HPMC 60SH50, Avicel PH 101, tablet, floating

PENDAHULUAN

Kaptopril adalah ACE inhibitor yang digunakan untuk mengobati hipertensi. Durasi aksi antihipertensi kaptopril 6-8 jam, stabil pada pH asam dan terdegradasi pada pH tinggi. Sediaan lepas lambat yang bisa tinggal lama di lambung sangat penting untuk obat beraksi di lambung. Sediaan ini disebut *gastroretentive drug delivery system* (GRDDS) (Sulaiman dkk., 2007). Dengan demikian kaptopril sangat tepat untuk dihantarkan dalam sistem gastroretentif (Irawan dan Fudholi, 2009).

Salah satu teknik gastroretentif adalah *floating system*, sistem yang mempunyai kemampuan mengapung di lambung. Bentuk *floating system* banyak diformulasi dengan menggunakan matriks hidrofilik (Sulaiman dkk., 2007). Salah satu matriks hidrofilik yang direkomendasikan untuk formulasi sediaan *floating* adalah HPMC (Sulaiman dkk., 2007). Penggunaan HPMC K4M, K15M, dan

K100M dapat menghasilkan tablet mengapung kaptopril yang baik, peningkatan bioavailabilitas dan pelepasan obat yang diperpanjang (Singh dkk., 2011).

Avicel PH 101 digunakan untuk bahan pengisi tablet yang dibuat secara granulasi maupun cetak langsung (Wicaksono dan Syifa', 2008). Avicel PH 101 mengalami deformasi plastik pada waktu kompresi sehingga memiliki sifat kompaktibilitas yang baik (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2007).

Kombinasi HPMC dan Avicel PH 101 diharapkan dapat menurunkan kecepatan pelepasan obat karena kemampuan HPMC dalam membentuk lapisan gel dan kombinasinya dengan Avicel PH 101 diharapkan dapat menghasilkan tablet mengapung kaptopril dengan sifat fisik yang baik.

METODE PENELITIAN

A. Alat

Mesin tablet *single punch* (Korsch, China), neraca analitik (XT 120A), almari pengering, corong *stainless steel* pengukur sifat alir, *Vanguard hardness tester*, *friability tester* (Erweka tipe ST-2), *disintegration tester* (Vanguard tipe ILJ3), alat uji disolusi (*bekker glass* yang dimodifikasi), spektrofotometer UV (Milton Roy, Genesys 10), *stopwatch*, *bekker glass*, gelas ukur, labu takar, dan pipet volume.

B. Bahan

Kaptopril (Dexa Medica, Palembang), HPMC 60SH50 (Dwi Mitra, Bandung), Avicel PH 101 (Agung Jaya, Surakarta), amilum manihot (Bratachem, Surakarta), magnesium stearat (Bratachem, Surakarta), HCl (Citra Prima, Semarang), kalium klorida (Citra Prima, Semarang), natrium bikarbonat (Bratachem, Surakarta), dan akuades (Bratachem, Surakarta).

C. Jalannya penelitian

Tabel 1. Proporsi HPMC dan Avicel PH 101 dalam *Simplex Lattice Design*

	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄
X ₁ (HPMC)	0	0,33	0,67	1
X ₂ (Avicel)	1	0,67	0,33	0

Tabel 2. Formula Tablet Mengapung Kaptopril

Bahan (mg)	Formula			
	I	II	III	IV
Kaptopril	50	50	50	50
HPMC 60SH50	100	115	130	145
Avicel PH 101	50	35	20	5
Natrium bikarbonat	25	25	25	25
Mucilago amili 10%	8	8	8	8
Magnesium stearat	2	2	2	2
Bobot tablet	235	235	235	235

Keterangan:

Formula I : Perbandingan kombinasi HPMC 60SH50 : Avicel PH 101= 100:50

Formula II : Perbandingan kombinasi HPMC 60SH50 : Avicel PH 101= 115:35

Formula III: Perbandingan kombinasi HPMC 60SH50 : Avicel PH 101= 130: 20

Formula IV : Perbandingan kombinasi HPMC 60SH50 : Avicel PH 101= 145: 5

a. Pembuatan Granul

Kaptopril, hidroksipropil metilselulosa (HPMC), Avicel PH 101, dan natrium bikarbonat dicampur hingga homogen, kemudian ditambah dengan mucilago amili 10% sampai terbentuk massa granul yang baik. Granul yang terbentuk diayak dengan ayakan no.12 *mesh* kemudian dikeringkan dalam almari pengering pada suhu 60°C selama 24 jam. Granul yang telah kering diayak dengan ayakan no.14 *mesh*, kemudian dicampur dengan magnesium stearat hingga homogen. Dievaluasi sifat granulnya.

b. Pemeriksaan Sifat Alir Granul

Pemeriksaan sifat alir granul dengan melakukan uji sudut diam. Granul sebanyak 50 g dimasukkan ke dalam alat pengukur sudut diam (corong) sampai penuh dan diratakan, tutup dibuka dan granul dibiarkan mengalir sampai habis. Tinggi kerucut dan diameter yang terbentuk diukur, sudut diam dihitung.

c. Pembuatan Tablet Mengapung Kaptopril

Bahan yang telah dicampur homogen ditablet dengan mesin tablet *single punch* dengan berat tablet 235,0 mg. Tablet yang sudah terbentuk kemudian dievaluasi.

d. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

1) Keseragaman Bobot

Sebanyak 20 tablet ditimbang satu per satu, untuk tablet dengan bobot 151-300 mg tidak boleh lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang dari 7,5%

dari bobot rata-rata dan tidak satu pun tablet yang menyimpang lebih dari 15% dari rata-ratanya (Anonim, 1979). Dihitung harga koefisien variasinya (CV).

2) Kekerasan Tablet

Sebuah tablet diletakkan di alat *Hardness Tester*. Alat diputar sehingga tablet tertekan dan pecah, skala kekerasan mula-mula 0 kg. Kekerasan tablet dibaca pada skala tersebut dengan satuan kg.

3) Kerapuhan Tablet

Dua puluh tablet dibebaskan, lalu ditimbang. Tablet dimasukkan ke dalam *friabilator* diputar sebanyak 100 putaran dengan kecepatan 25 putaran/menit, lalu tablet diambil, dibersihkan dan ditimbang kembali. Kerapuhan tablet sebaiknya tidak lebih 1% (Sulaiman, 2007).

4) Uji Sifat Mengapung (*Floating*)

Pengamatan sifat mengapung dilakukan secara visual, dengan cara tablet dimasukkan dalam beaker glass 100 ml yang berisi larutan HCl pH 1,2. Diamati sifat mengapung dan mengembang selama 6 jam (Sulaiman, 2007).

5) Uji Waktu Hancur

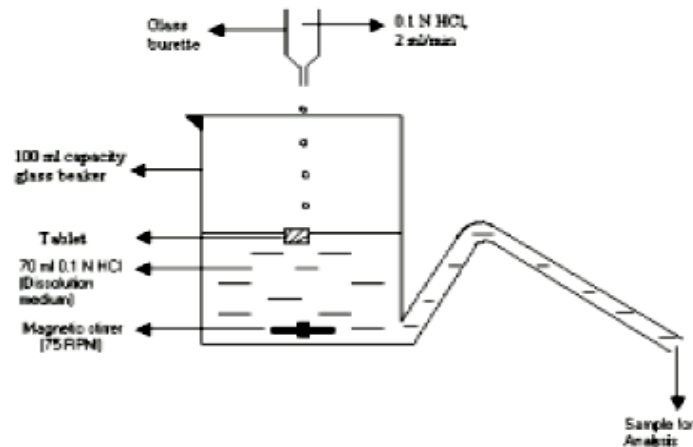
Tablet yang telah dibuat dimasukkan ke dalam *becker glass* 1000 ml yang berisi medium HCl 0,1 N. Tablet dimasukkan ke dalam alat *disintegration tester* yang telah diatur waktunya 60 menit dan suhunya $37^{\circ}\pm 1^{\circ}$ C. Diukur waktu hancur dari tablet.

6) Penetapan Kadar

Duapuluh tablet yang telah ditimbang, digerus dan dicampur homogen. Serbuk tablet (setara 100 mg kaptopril), dimasukkan dalam labu takar 100,0 ml, diencerkan dengan 50,0 ml HCl 0,1 N, ditambahkan HCl 0,1 N sampai volume 100,0 ml dengan tetap dikocok sampai kaptopril larut sempurna dan larutan disaring. Dari larutan tersebut, diambil 50,0 μ l diencerkan HCl 0,1 N hingga 10,0 ml dan dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimum (202 nm).

7) Uji Disolusi

Dalam uji disolusi *floating* ini, digunakan gelas beker yang dimodifikasi dengan menambahkan suatu saluran tempat sampling yang menempel pada dasar *bekerglass*. Medium yang digunakan adalah HCl 0,1 N dengan volume 900 mL.



Gambar 1. Desain alat disolusi untuk *floating* (Sulaiman dkk., 2007).

Uji ini dilakukan dengan cara sebagai berikut:

- (1). Tablet Kaptopril ditimbang dan dimasukkan ke dalam alat disolusi medium HCl 0,1 N. Suhu percobaan $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm.
- (2). Uji disolusi dilakukan selama 6 jam dengan pengambilan sampel pada menit ke 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360. Sampel yang diambil sebanyak 5,0 mL diganti dengan medium disolusi baru dalam jumlah yang sama sehingga volume medium disolusi tetap.
- (3). Sampel diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum.
- (4). Ditentukan kadar kaptopril pada tiap-tiap sampel dengan memasukkan serapan pada kurva baku.

Data yang diperoleh (sudut diam, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, *floating lag time*, kecepatan disolusi) dimasukkan ke dalam persamaan matematis model *quadratic* dari program *Design Expert 8*:

$$Y = B_1 X_1 + B_2 X_2 + B_{12} X_1 X_2$$

X_1 dan X_2 = fraksi dari komponen matriks

B_1 B_2 B_{12} = koefisien regresi

Y = respon yang didapatkan

Persamaan yang diperoleh menghasilkan *counter plot* dari masing-masing respon. Data tersebut kemudian diberi pembobotan yang sesuai berdasarkan besar kecilnya pengaruh dari respon uji untuk mendapatkan formula optimum.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Pemeriksaan Sifat Alir Granul

Pemeriksaan sifat alir yang digunakan adalah pengukuran sudut diam. Sudut diam yang baik tidak lebih dari 40° (Lachman dkk., 1994).

Tabel 3. Hasil pemeriksaan sudut diam granul

Formula	Sudut diam ($^\circ$)
I	$35,24 \pm 0,64$
II	$35,90 \pm 0,54$
III	$35,66 \pm 0,46$
IV	$35,26 \pm 0,23$

Keterangan :

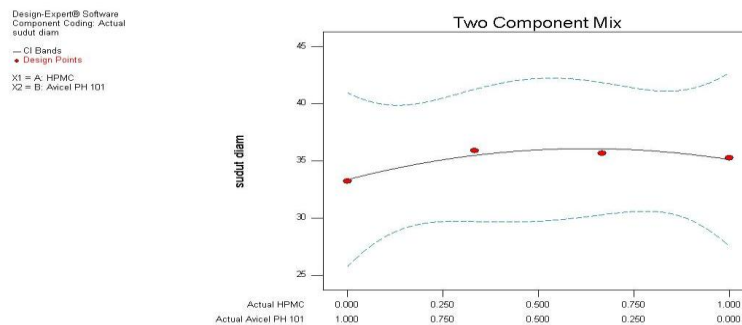
Formula I : Perbandingan kombinasi HPMC 60SH50 : Avicel PH 101 = 100:50

Formula II : Perbandingan kombinasi HPMC 60SH50 : Avicel PH 101= 115:35

Formula III : Perbandingan kombinasi HPMC 60SH50 : Avicel PH 101= 130: 20

Formula IV : Perbandingan kombinasi HPMC 60SH50 : Avicel PH 101= 145: 5

Semua formula bersifat mudah mengalir. Profil sudut diam dari persamaan dengan pendekatan *simplex lattice design* adalah sebagai berikut.



Gambar 2. Pendekatan *simplex lattice design* untuk hubungan antara HPMC 60SH50 dan Avicel PH 101 terhadap sudut diam granul

Persamaan yang didapat dari pendekatan *simplex lattice design* adalah:

$$Y = 35,12(A) + 33,37(B) + 6,91(A)(B)$$

Keterangan:

Y= sudut diam ($^\circ$)

A= Fraksi komponen HPMC

B= Fraksi komponen Avicel PH 101

Profil sudut diam granul menunjukkan terjadi interaksi positif antara respon kombinasi HPMC dan Avicel PH 101. Hal ini sesuai dengan sifat HPMC yang

higroskopis (Rowe dkk., 2009) sehingga dengan adanya komponen HPMC dalam granul menyebabkan gaya tarik-menarik yang kuat antar partikel sehingga menyebabkan granul tidak menyebar dengan baik dan menaikkan sudut diam.

B. Hasil Pemeriksaan Tablet

Tabel 4. Hasil pendekatan *simplex lattice design* untuk sifat fisik dan disolusi tablet kaptopril lepas lambat sistem *floating*

Pemeriksaan (Respon yang didapat)	Persamaan yang didapat
Keseragaman bobot	$Y = 1,75 (A) + 2,20 (B) + 2,43 (A)(B)$
Kekerasan	$Y = 2,31 (A) + 5,45 (B) - 6,46(A)(B)$
Kerapuhan	$Y = 0,49 (A) + 0,56 (B) - 0,44(A)(B)$
Waktu hancur	$Y = 60 (A) + 60 (B) - 2.24 (A)(B)$
<i>Floating lag time</i>	$Y = 3,37 (A) + 74,04 (B) - 103.21 (A)(B)$
Kecepatan disolusi	$Y = 13,40 (A) + 25,72 (B) + 10,9 (A)(B)$

Keterangan:

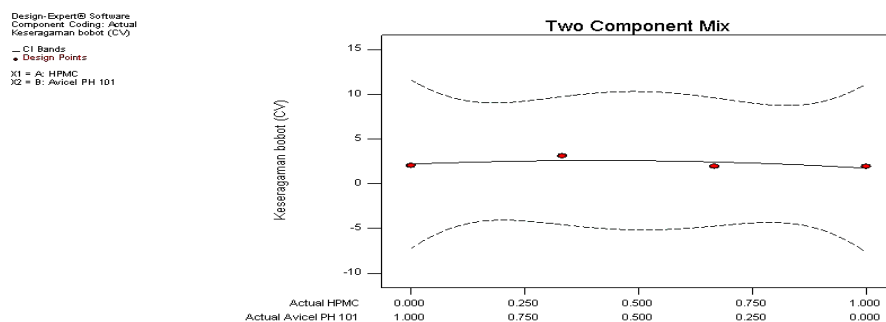
Y= respon yang didapat

A= Fraksi komponen HPMC

B= Fraksi komponen Avicel PH 101

1. Keseragaman bobot

Fraksi Avicel PH 101, fraksi HPMC dan interaksi antara kedua fraksi (Avicel PH 101 dan HPMC) menunjukkan tanda positif yang berarti mempunyai efek meningkatkan nilai CV. Kombinasi keduanya kurang menguntungkan karena bobot tablet semakin tidak seragam. Gambar 3, memperlihatkan grafik berbentuk linier, artinya tidak ada perbedaan signifikan antara Avicel PH 101 dengan interaksi antara HPMC dan avicel PH 101.

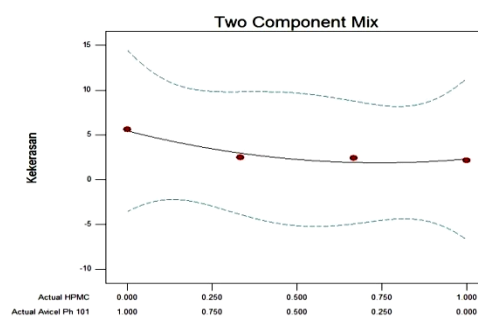


Gambar 3. Pendekatan *simplex lattice design* untuk hubungan antara HPMC 60SH50 dan Avicel PH 101 terhadap keseragaman bobot tablet

2. Kekerasan

Tablet yang baik memiliki kekerasan 4-10 kg (Sulaiman, 2007). Persamaan SLD menunjukkan fraksi Avicel PH 101 dan fraksi HPMC mempunyai efek meningkatkan kekerasan tabletnya. Avicel menyebabkan granul memiliki kompaktibilitas yang tinggi sehingga mampu meningkatkan kekerasannya (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2007).

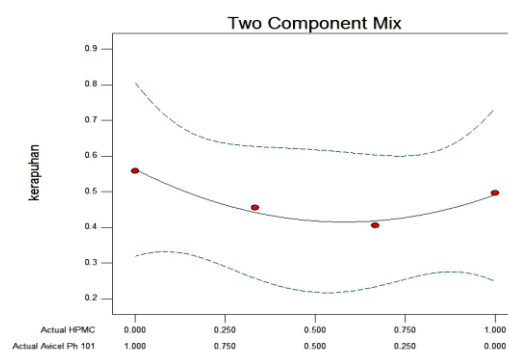
Grafik menunjukkan interaksi negatif antara HPMC dan Avicel PH 101 (menurunkan kekerasannya). Pengaruh penambahan HPMC yang bersifat higroskopis menyebabkan tablet menjadi lebih lembab dan berkurang kekerasannya.



Gambar 4. Pendekatan *simplex lattice design* untuk hubungan antara HPMC 60SH50 dan Avicel PH 101 terhadap kekerasan tablet

3. Kerapuhan

Tablet yang baik memiliki kerapuhan kurang dari 1% (Sulaiman, 2007).



Gambar 5. Pendekatan *simplex lattice design* untuk hubungan antara HPMC 60SH50 dan Avicel PH 101 terhadap kerapuhan tablet

Semakin banyak HPMC dan avicel PH 101 yang ditambahkan menyebabkan peningkatan kerapuhannya, sedangkan interaksi keduanya

menggambarkan penurunan kerapuhan tablet. Penambahan HPMC diatas 70 mg dapat meningkatkan kerapuhan tablet (Suprpto dan Setiyadi, 2010). Sifat higroskopis HPMC menyebabkan peningkatan kerapuhan tablet. Interaksinya dengan Avicel PH 101 menyebabkan granul memiliki kompaktibilitas yang baik sehingga menurunkan nilai kerapuhan tablet (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2007).

4. Waktu hancur

Semua formula pada menit ke-60, tablet belum hancur. Matriks HPMC dan Avicel PH 101 mempengaruhi waktu hancur tablet, interaksi keduanya menyebabkan waktu hancur tablet menjadi lebih lama. Pada umumnya sediaan tablet lepas lambat diharapkan tidak mudah hancur, namun mengembang (swelling) atau mempertahankan bentuk dalam waktu sampai akhir disolusi (Suprpto dan Setiyadi, 2010).

5. Hasil uji *floating*

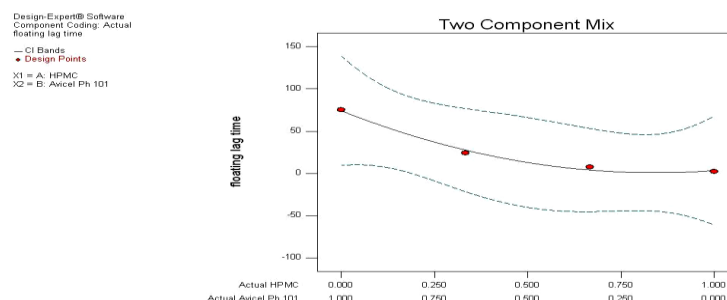
Floating lag time yang didapat dari masing-masing formula dapat dilihat pada tabel.

Tabel 5. Hasil pemeriksaan *floating lag time* (FLT)

Formula	FLT (menit)
I	75,21
II	24,08
III	7,48
IV	2,20

Empat formula tersebut tidak memenuhi persyaratan *floating lag time* yang dikehendaki, yaitu kurang dari 2 menit (Pratiwi dan Hadisoewignyo, 2010).

Pendekatan SLD untuk *floating lag time* dapat dilihat pada gambar 6.



Gambar 6. Pendekatan *simplex lattice design* untuk hubungan antara HPMC 60SH50 dan Avicel PH 101 terhadap *floating lag time*

Persamaan SLD menunjukkan fraksi HPMC dan avicel PH 101 sama-sama menaikkan *floating lag time*, sedangkan interaksi keduanya menurunkan *floating lag time*. Semakin banyaknya HPMC dan semakin sedikitnya Avicel PH 101 menyebabkan air lebih mudah berpenetrasi ke dalam tablet sehingga mempercepat pengembangan matriks. HPMC adalah matriks yang mudah mengembang bila kontak dengan air (Sulaiman dkk., 2007) sehingga mempercepat *floating lag time*. Avicel merupakan bahan yang mampu meningkatkan kompaktibilitas tablet sehingga menurunkan porositas dan menghalangi kontak air dengan bahan matriks. Sampai jam ke-6, keempat formula masih dalam keadaan mengapung. Hal ini karena jumlah matriks yang cukup besar sehingga proses mengapung dapat bertahan lama.

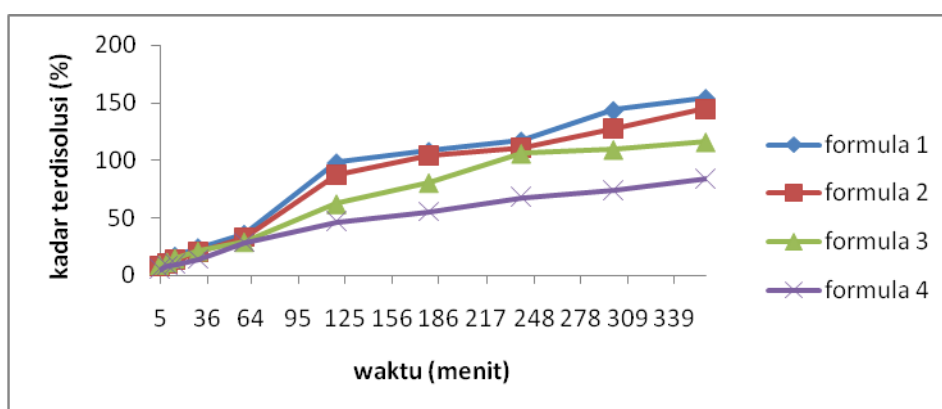
6. Penetapan Kadar Zat Aktif

Hasil Uji penetapan kadar dapat dilihat pada tabel 6.

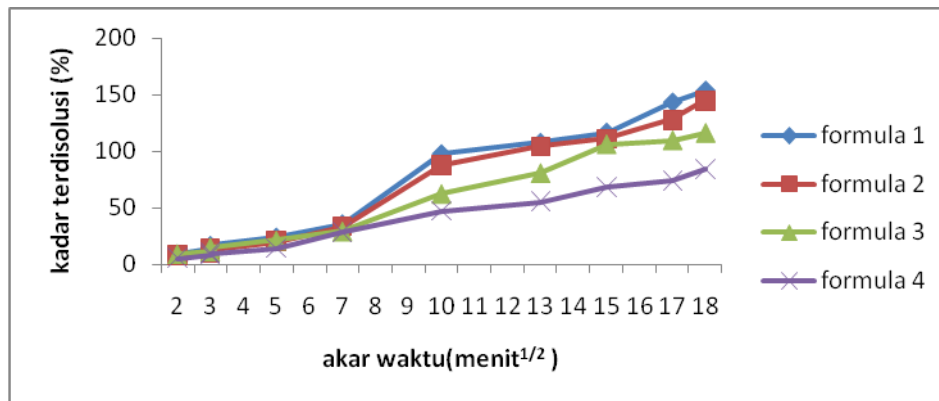
Tabel 6. Hasil uji keseragaman kandungan				
Hasil Uji	FI	F2	F3	F4
Kadar zat aktif/tablet (%)	104,58	108,76	102,36	104,75
Kadar zat aktif/tablet (mg)	52,29	54,38	51,18	52,38

Semua formula memenuhi persyaratan yang tercantum dalam Farmakope Indonesia IV, yaitu 85,0%-115,0 % dari kadar yang tertera pada etiket (Anonim, 1995).

7. Kecepatan Disolusi dan Kinetika Pelepasan



Gambar 7. Kurva % Terdisolusi Tablet *floating* Kaptopril terhadap Waktu (menit)



Gambar 8. Kurva % Terdisolusi Tablet *floating* Kaptopril terhadap Akar Waktu (menit^{1/2})

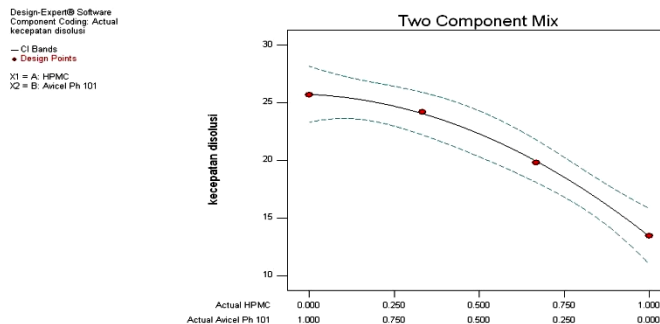
Pelepasan obat dari sistem matriks idealnya mengikuti kinetika orde nol. Harga koefisien korelasi dari persamaan garis % kaptopril terdisolusi terhadap waktu dan akar waktu jika dibandingkan dengan r Tabel (N=10, taraf kepercayaan 95%) yaitu 0,632, maka harga r dari persamaan garis lebih besar dibanding r tabel. Dengan demikian persamaan garis hubungan antara kaptopril terdisolusi terhadap waktu dan akar waktu adalah linear, dapat disimpulkan pelepasan kaptopril dari matriks HPMC 60SH50 mengikuti orde nol.

Mekanisme pelepasan kaptopril dari sediaan dikontrol mekanisme difusi dan erosi. Mekanisme difusi lebih dominan, dapat dilihat dari harga r untuk persamaan garis kurva kaptopril terdisolusi terhadap akar waktu (model Higuchi) lebih besar dibandingkan persamaan garis kaptopril terdisolusi terhadap waktu (Sulaiman dkk., 2007).

Tabel 7. Kecepatan disolusi kaptopril

Formula	Kecepatan disolusi (mg/jam)
I	25,68
II	24,18
III	19,80
IV	13,44

Semakin banyak HPMC akan menurunkan kecepatan disolusi obat. HPMC menghalangi pelepasan obat dari dalam tablet sehingga mengurangi jumlah obat yang dilepaskan. Profil kecepatan pelepasan tablet kaptopril dengan pendekatan *simplex lattice design* dapat dilihat pada gambar 9.

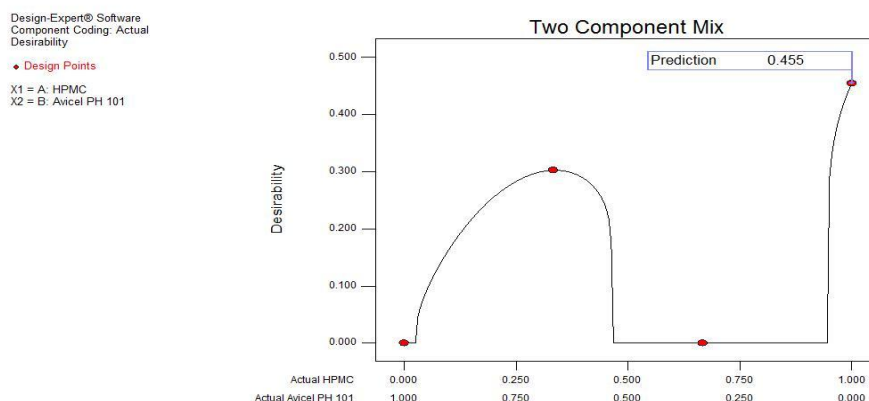


Gambar 9. Grafik hubungan kecepatan disolusi tablet antara HPMC dan Avicel PH 101 dengan pendekatan *Simplex Lattice Design*

Berdasarkan pendekatan farmakokinetik tubuh, jika kadar kaptopril yang memberikan efek (C_t) adalah $0,25 \mu\text{g/ml}$, $V_d = 2\text{L/Kg}$ diasumsikan $BB = 50\text{ Kg}$ sehingga $V_d = 100\text{ L}$, $t^{1/2} = 3\text{ jam}$ dan $K_e = 0,231/\text{jam}$, maka *rate out* Kaptopril adalah : $K_r^o = C_t \times K_e \times V_d = 0,25 \mu\text{g/ml} \times 0,231/\text{jam} \times 100\text{ L} = 5775 \mu\text{g/jam}$ atau $5,775\text{ mg/jam}$. Kebutuhan kaptopril dalam tubuh jika bioavaibilitas (F) = 65% adalah $R = K_r^o / F = 5,775 / 0,65 = 8,885\text{ mg/jam}$ (Ritschel dan Kearns, 2004). Kecepatan disolusi yang paling mendekati kecepatan tersebut adalah formula IV.

8. Penentuan Titik Optimum Berdasarkan *Simplex Lattice Design*

Dari pembobotan yang sesuai berdasarkan besar kecilnya pengaruh dari masing-masing respon uji maka didapatkan ormula optimum.



Gambar 10. Grafik hubungan formula optimum tablet *floating* antara HPMC 60SH50 dan Avicel PH 101 dengan pendekatan *Simplex Lattice Design*

Formula optimum diperoleh komposisi HPMC 145 mg dan Avicel PH 101 5 mg (HPMC:Avicel PH 101 100%:0%) yang menunjukkan sifat fisik granul

maupun tablet yang optimal, yaitu menurunkan sudut diam, keseragaman bobot tablet, menaikkan kekerasan tablet, menurunkan kerapuhan, mempercepat *floating lag time*, dan mempunyai kecepatan disolusi yang paling mendekati kecepatan disolusi kaptopril berdasarkan pendekatan farmakokinetik. Nilai prediksi yang didapatkan sebesar 0,455.

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Kombinasi hidroksipropil metil selulosa (HPMC) 60SH50 sebagai matriks dan Avicel PH 101 sebagai pengisi pada tablet lepas lambat kaptopril sistem mengapung berpengaruh terhadap sifat fisik granul & sifat fisik tablet. Semakin banyak Avicel PH 101 akan menurunkan sudut diam, keseragaman bobot tablet, kerapuhan, dan menaikkan kekerasan tablet. Semakin banyak kandungan HPMC akan menurunkan kecepatan disolusi kaptopril.
2. Kombinasi hidroksipropil metil selulosa (HPMC) 60SH50 sebagai matriks dan Avicel PH 101 sebagai pengisi dipilih formula optimum dengan perbandingan konsentrasi HPMC : Avicel PH 101 100% : 0%.

B. Saran

Perlu dilakukan uji keseragaman ukuran, keseragaman kandungan dan uji stabilitas terhadap tablet *floating* kaptopril.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami ucapkan kepada Dexa Medica Palembang atas bantuan bahan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia, Edisi III*, Departemen Kesehatan RI: Jakarta.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia, Edisi IV*, Departemen Kesehatan RI: Jakarta.

- Arora, S., Ali, J., Ahuja, A., Khar, R., & Baboota, S., 2005, Floating Drug Delivery Systems : A Review, *AAPS PharmSciTech*, 6 (3).
- Hadisoewignyo, L., & Fudholi, A., 2007, Studi pelepasan *in vitro* ibuprofen dari matriks xanthan gum yang dikombinasikan dengan suatu *crosslinking* agent, *Majalah Farmasi Indonesia*, 18(3), Hal 133 – 140.
- Irawan, E.D., & Fudholi A., 2009, Optimasi Chitosan, Natrium Karboksilat Metil Selulose dan Magnesium Stearat sebagai Sistem Mucoadhesive Tablet Kaptopril, *Majalah Farmasi Indonesia*, 20(4), Hal 231-238
- Lachman, L., Lieber, H.A., & Kanig, J.L., 1994, *Teori dan Praktek Industri Farmasi II*, Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi & Iis Aisyah, Edisi III, 934-935, UI Press, Jakarta
- Pratiwi, M., & Hadisoewignyo, L., 2010, Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Kaptopril Menggunakan Metode Desain Faktorial, *Majalah Farmasi Indonesia*, 21(4), Hal 285 – 295.
- Ritschel A. W., & Kearns L. G., 2004, *Handbook Of Basic Pharmacokinetics*, Sixth Edition, American Pharmacist Association, Washington, 372
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., & Weller P.J., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Edition, Pharmaceutical Press, London
- Singh, S., Prajapati, K., Pathak, A.K., & Mishra, A., 2011, Formulation and Evaluation of Floating Tablet of Captopril, *International Journal of PharmTech Research*, 3(1), Hal 333-341.
- Sulaiman, T. N. S., 2007, *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*, 149, Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Sulaiman, T.N.S., Syukri, Y., & Utami, R., 2007, Profil Pelepasan Propranolol Hidroklorida dari Tablet Lepas Lambat dengan Sistem Floating menggunakan matriks Methocel K15M, *Majalah Farmasi Indonesia*, 18(1), Hal 48 – 55.
- Suprpto, & Setiyadi, G., 2010, Formulasi Sediaan Tablet Matrik Sustained Release Teofilin: Studi Optimasi Pengaruh Tekanan Kompresi dan Matrik Etilselulosa dan HPMC dengan Model Factorial Design, *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi*, 11(2), Hal 100-116.
- Wicaksono, Y., & N Syifa', N, 2008, Pengembangan pati singkong-avicel PH 101 menjadi bahan pengisi *co-process* tablet cetak langsung, *Majalah Farmasi Indonesia*, 19(4), Hal 165 – 171.